

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome do choque tóxico estreptocócico: a propósito de dois casos clínicos**

Marta Custódio Roldão

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome do choque tóxico estreptocócico: a propósito de dois casos clínicos**

Marta Custódio Roldão

**Orientado por:**

Dr. Rodrigo Sousa

---

## RESUMO E ABSTRACT

---

**Resumo:** O Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico habitualmente define-se pelo isolamento do agente *Streptococcus* do grupo A colhido de um local habitualmente estéril em conjunto com o início súbito de choque e lesão de órgão.

Entre os anos de 1980 e 2000 a incidência do Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico sofreu um grande aumento, essencialmente devido a diversos fatores que contribuíram para um aumento da virulência da bactéria: proteínas de superfície, produção de toxinas e ainda fatores do hospedeiro. Como fatores de risco importantes para o desenvolvimento de doença invasiva pelo *Streptococcus pyogenes*, em crianças saudáveis, destaca-se: a varicela, uso de AINEs e os traumatismos *minor*.

As portas de entrada mais frequentes deste agente são a pele e as mucosas, sendo que nalguns casos raros pode ocorrer como complicação de faringite. Desde a sua descrição inicial, avanços consideráveis no conhecimento relativo à patogénese desta patologia foram adquiridos. No entanto, os mecanismos patogénicos da Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico ainda não são totalmente conhecidos. Foi sugerida a associação com as exotoxinas pirogénicas, também responsáveis pelo exantema da escarlatina, que estimulam a proliferação e ativação de linfócitos T. Esta ativação tem com consequente produção de citocinas, culminando em choque e necrose tecidual.

A sua evolução é, muitas vezes, extremamente rápida, sendo necessário um elevado grau de suspeita diagnóstica e início atempado da terapêutica adequada, assim como abordagem cirúrgica da infeção dos tecidos moles, quando indicado.

Neste trabalho são expostos e discutidos dois casos clínicos de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes*, que diferem na idade do doente, fatores predisponentes, manifestações clínicas e evolução do quadro.

São apresentados estes casos pela sua atualidade, gravidade das situações clínicas e questões que levantam.

**O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.**

Palavras-chave: síndrome do choque tóxico, *Streptococcus pyogenes*

**Abstract:** Streptococcal Shock Syndrome is defined by the isolation of *Streptococcus* Group A agent from a habitually sterile site in addition to a sudden onset of shock and organ damage.

Between 1980 and 2000, the incidence of Streptococcal Shock Syndrome increased significantly, mainly due to an increase in bacteria's virulence (surface proteins and toxin production) and host factors. Important risk factors for the development of *Streptococcus pyogenes* invasive disease in healthy children include chickenpox, use of NSAIDs and minor trauma.

The most frequent way of infection is through the skin and the mucous membranes, although, in some rare cases, it may occur as a complication of pharyngitis. Since the original description, considerable advances in its pathogenesis knowledge have been acquired. However, the pathogenic mechanisms of Streptococcal Shock Syndrome are not yet fully understood. The association with pyrogenic exotoxins, also responsible for Scarlet Fever exanthema, has been suggested to stimulate the proliferation and activation of T lymphocytes. This activation leads to cytokines production, culminating in shock and tissue necrosis.

The evolution is often extremely rapid, requiring a high degree of diagnostic suspicion and quick initiation of appropriate therapy, as well as a surgical approach in case of soft tissue infection.

In this thesis two clinical cases of toxic shock by *Streptococcus pyogenes* are exposed and discussed, which differ in patient's age, predisposing factors, clinical manifestations and evolution.

These cases are presented by its actuality of the cases, severity and complications that have aroused.

**The final work expresses the opinion of the author and not the FML.**

Key-words: streptococcal shock syndrome; *Streptococcus pyogenes*

---

## ÍNDICE

---

Resumo e Abstract .....	3
Introdução .....	6
Etiologia.....	6
Epidemiologia.....	6
Fatores de virulência.....	7
Diagnóstico .....	8
Fisiopatologia .....	9
Manifestações clínicas .....	10
Mortalidade.....	11
Fatores de risco.....	12
Tratamento.....	13
Profilaxia .....	15
Final .....	15
Casos clinicos .....	17
Caso 1 .....	17
Caso 2 .....	18
Discussão .....	20
Conclusão.....	23
Agradecimentos .....	25
Bibliografia .....	26

---

## INTRODUÇÃO

---

O choque tóxico estreptocócico é definido pela infecção por estreptococos B hemolítico do grupo A - *Streptococcus pyogenes* - associada a choque e falência multiorgânica. <sup>[1][2]</sup>

### Etiologia

O *Streptococcus pyogenes*, pertencente ao género  $\beta$  hemolítico do grupo A de Lancefield, é uma bactéria aeróbia gram-positiva que causa uma grande variedade de síndromes infecciosas, destacando-se a faringite pela sua prevalência elevada. <sup>[1][3][4]</sup> É também responsável por infecções dos tecidos moles (nomeadamente impetigo, erisipela, celulite), osteomielite, e complicações pós-infecciosas como febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica. <sup>[1][4][5]</sup>

### Epidemiologia

Entre os anos de 1985 e 1994 verificou-se um aumento exponencial na prevalência das infecções invasivas por este grupo de bactérias, complicadas em cerca de um terço dos casos por Síndrome do Choque Tóxico (SCT).<sup>[6][7]</sup> Este aumento parece ser explicado pelo aparecimento de estirpes mais virulentas e resistentes, pelo maior número de doentes imunodeprimidos e por alterações sociodemográficas que facilitam a transmissão bacteriana. <sup>[8]</sup>

Atualmente, as taxas mantêm-se estáveis. Nos últimos anos, nos EUA, a incidência estimada de infecção invasiva por *Streptococcus* do grupo A (SGA), na população pediátrica, tem sido de cerca de 1 a 2 casos por 100.000 por ano, sendo maior nas crianças com menos de 1 ano.<sup>[9][10]</sup> No ano de 2015, segundo a CDC, a incidência de infecção invasiva por SGA (considerando todas as idades) foi 4.8 casos por 100.000, com 2.4 casos por 100.000 de Síndrome do Choque Tóxico.<sup>[11]</sup> O projeto Strep-EURO, avaliou a epidemiologia de doença invasiva por *Streptococcus pyogenes* em cerca de 11 países Europeus (Portugal não foi um dos participantes). A incidência de infecção invasiva foi 2.4 por 100.000 casos por ano (adultos) e 0.8 nas crianças (0-17 anos).<sup>[12]</sup> O SCT

correspondeu a cerca de 13% do total das infeções invasivas, sendo que esta percentagem aumentou para 50% em pacientes com fascíte necrotizante.<sup>[12][10][9][3]</sup>

Ao contrário do que foi demonstrado no Strep-EURO, a bibliografia defende que a incidência de doença invasiva por SGA geralmente é semelhante nas crianças e nos adultos.<sup>[9]</sup> Estando, no entanto, a população pediátrica relacionada com uma menor taxa de síndrome do choque tóxico e menor mortalidade.<sup>[9][13]</sup>

Uma vez que não é uma doença de declaração obrigatória é difícil identificar a sua prevalência em Portugal e a comparação com a população adulta.

## Fatores de virulência

Muitos estudos foram realizados sobre as interações entre o agente e o hospedeiro, de forma a esclarecer o aumento da incidência nas décadas antes de 2000 e o motivo pelo qual alguns doentes perante o contacto com *Streptococcus pyogenes* apresentam faringite não complicada e outros desenvolvem SCT.<sup>[14]</sup>

Algumas estirpes da bactéria associam-se a um risco de gravidade mais elevado ao produzirem exotoxinas específicas e superantigénios responsáveis por respostas sistémicas mais severas.<sup>[6]</sup> A produção de uma exotoxina específica, a exotoxina pirogénica estreptocócica A (SPE-A) tem sido associada à doença invasiva por SGA.<sup>[15][16]</sup>

As proteínas de superfície presentes no *Streptococcus* grupo A têm sido fortemente associadas a uma maior capacidade invasora desta bactéria, contribuindo assim para a sua maior virulência.<sup>[15]</sup> Estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre as cadeias M tipo 1, 3, 12 e 28 e a síndrome do choque tóxico.<sup>[3]</sup> No entanto, na maior parte dos estudos o tipo 1 e 3 foram os mais frequentes.<sup>[3][15][17]</sup> Estas parecem ser responsáveis por um aumento da virulência da bactéria através do aumento da aderência da bactéria aos tecidos infetados, e das propriedades anti-fagocíticas dirigidas contra os leucócitos polimorfonucleares.<sup>[18][15]</sup>

A nível molecular, foi também demonstrada uma associação entre uma mutação no gene *covR/S* (um gene regulador de virulência) e doença invasiva provocada por *Streptococcus* do grupo A. O papel da mutação *covR/S* na mudança entre pacientes com colonização e

doentes com doença invasiva foi demonstrada em modelos com ratinhos. Consistente com estes resultados, um estudo realizado por Ikebe et al, domonstrou a presença desta mutação numa grande percentagem de SGA que provocaram SCT e em muito poucos SGA que provocaram colonização. <sup>[14]</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico de SCT por SGA deve ser considerado sempre que um paciente apresente choque adquirido na comunidade sem a presença de uma etiologia clara.

Em 1993 foram definidos critérios de diagnóstico para a SCT por *Streptococcus pyogenes*.<sup>[2]</sup> Atualmente, o diagnóstico baseia-se no isolamento de *Streptococcus pyogenes* e em critérios clínicos que incluem: hipotensão e dois ou mais dos seguintes: insuficiência renal, coagulopatia, disfunção hepática, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), *rash* generalizado com ou sem descamação e necrose tecidual (Tabela 1). <sup>[1][19][5]</sup>

Tabela 1
Síndrome do choque tóxico estreptocócico: definição de caso*
<p>I. Isolamento de <i>Streptococcus pyogenes</i> de:</p> <p>A. Local normalmente estéril (sangue, liquor, líquido peritoneal, tecido colhido por biópsia, etc.)</p> <p>B. Local não-estéril (orofaringe, expetoração, esfregaço vaginal, local cirúrgico, outras lesões superficiais, etc.)</p> <p>II. Sinais clínicos de gravidade:</p> <p>A. Hipotensão: PA sistólica <math>\leq 90</math> mmHg para adultos; menor que percentil 5 em crianças <math>&lt;16</math> anos</p> <p>B. Dois ou mais dos seguintes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiência renal: creatinina <math>\geq 2</math>mg/dl em adultos ou <math>\geq 2</math> vezes o limite superior da normalidade para a idade em crianças</li> <li>- Coagulopatia: contagem de plaquetas <math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math> ou coagulação intravascular disseminada</li> <li>- Envolvimento hepático: bilirrubina total, AST ou ALT maiores que 2 vezes o limite superior da normalidade</li> <li>- Síndrome de dificuldade respiratório agudo</li> <li>- Exantema macular difuso, que pode descamar</li> <li>- Necrose de partes moles, incluindo fascíte necrotizante, miosite ou gangrena</li> </ul>
<p>* Um caso que preencha os critérios IA, IIA e IIB pode ser definido como um caso confirmado. Um caso que preencha os critérios IB e IIA e IIB pode ser definido como um caso provável, se nenhuma outra causa para as manifestações clínicas for identificada.</p> <p>Adaptado de American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009</p>

As hipóteses de diagnóstico diferencial são essencialmente: choque tóxico estafilocócico (mais associado ao uso de tampões ou cirurgia recente) e sépsis por gram-negativos (geralmente no SCT, ao contrário da sépsis, a lesão renal precede a hipotensão<sup>[3][17]</sup>).



É também de extrema importância diferenciar o SCT de síndrome gripal, uma vez que, inicialmente poderão ser semelhantes.<sup>[3]</sup> Dor mais localizada e intensa do que a dor típica do síndrome gripal, ausência de sinais respiratórios e contacto epidemiológico são algumas pistas que apontam para SCT, assim como história de trauma recente no local da dor.<sup>[19]</sup>

## Fisiopatologia

Sugere-se que o SCT estreptocócico seja mediado por exotoxinas pirogênicas produzidas pelo *Streptococcus*, as mesmas responsáveis pelo exantema que ocorre na febre escarlatina.<sup>[3]</sup> As exotoxinas pirogênicas, assim como alguns fragmentos das proteínas M, atuam como superantígenos, ativando o sistema imune e provocando uma liberação maciça de citocinas inflamatórias e, secundariamente, um aumento da permeabilidade capilar, lesão tecidual sistêmica, culminando em choque e falência multiorgânica.<sup>[6][19]</sup> Para além de provocarem febre, aumentam o choque induzido pelas endotoxinas.<sup>[3]</sup> A produção de exotoxina pirogênica A (SPE-A) ocorre na maior parte dos casos de doença invasiva provocada por SGA. No entanto, nalguns casos de SCT foram encontradas bactérias produtoras de SPE-B, SPE-C e ainda fator mitogénico.<sup>[8]</sup>

Estas toxinas interagem simultaneamente com as células apresentadoras de antígenos do complexo maior de histocompatibilidade II e com as regiões específicas VB dos receptores de linfócitos T, sem que ocorra o processo clássico de apresentação de antígenos.<sup>[3][16][17]</sup> Como consequências desta interação ocorre ativação maciça de células apresentadoras de antígenos e células T com consequente síntese de diversas citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), o que sugere que o TNF seja um dos mediadores principais no aparecimento da febre, do choque e da lesão tecidual observada nos doentes com síndrome choque estreptocócico.<sup>[3][15][16][17]</sup>

A proteína M contribui para a capacidade invasiva da bactéria através da sua capacidade de impedir a fagocitose de estreptococos por leucócitos polimorfonucleares. Por outro lado, o anticorpo específico contra a proteína M promove a fagocitose. Após a infeção com um tipo M particular, o anticorpo específico confere resistência ao SGA viável desse tipo M.<sup>[17][18]</sup>

A streptolisina O, produzida pela maior parte das estirpes de *Streptococcus* associada a SCT também demonstrou ativar a produção de TNF-alfa e IL-1beta, atuando sinergicamente com SPE-A. <sup>[8][17]</sup>

Quaisquer que sejam os mecanismos, a indução de citocinas in vivo é provavelmente a causa do choque, e essas exotoxinas, componentes da parede celular da bactéria, são potentes indutores de TNF e IL-1.

## Manifestações clínicas

As portas de entrada mais comuns são a pele e as mucosas, (nomeadamente vaginal), sendo que nos restantes a causa mais provável será faringite com bacteriemia concomitante. <sup>[3][17]</sup> Contudo, em cerca de metade dos casos não é possível identificar a porta de entrada. <sup>[1][3][6][17]</sup>

O mais comum é a infeção desenvolver-se a partir de um local de trauma *minor*, que frequentemente não resulta em quebra da integridade celular. <sup>[17]</sup>

Tipicamente a primeira manifestação clínica do quadro de choque tóxico estreptocócico é a dor. <sup>[1][6][17]</sup> Geralmente tem um início abrupto, é uma dor intensa e que envolve uma extremidade. <sup>[1]</sup> Na maior parte dos casos inicialmente a dor é o único achado sugestivo de infeção. <sup>[17]</sup>

Cerca 20% dos doentes apresenta uma síndrome *influenza-like*, caracterizado por febre, calafrios, mialgias, náuseas, vômitos e diarreia. <sup>[1][10][17]</sup>

Cerca de 80% dos doentes apresenta sinais e sintomas de infeção dos tecidos moles, geralmente no local de trauma *minor* prévio, tais como edema e eritema que podem evoluir rapidamente para fascíte necrotizante. <sup>[6][17]</sup> Dos 20% dos doentes sem achados clínicos nos tecidos moles, o SCT pode ocorrer concomitantemente com outras infeções, nomeadamente endoftalmite, miosite, peritonite, miocardite e sépsis. <sup>[10]</sup> Eritema semelhante à escarlatina ocorre em 10% dos doentes. <sup>[2][6][17][5]</sup>

A segunda fase da infeção caracteriza-se por taquicardia, febre, taquipneia e, nos doentes com consequente fascíte necrosante, aumento da dor no local da infeção. <sup>[3]</sup>

Posteriormente iniciam-se os sinais e sintomas de choque. Na maioria dos doentes estes estão presentes no momento da admissão ou desenvolvem-se nas 4-8h seguintes. <sup>[17]</sup>

Quase 50% dos doentes apresenta valores de pressão arterial normal na admissão, mas desenvolve hipotensão nas 4 horas seguintes.<sup>[1][17]</sup> Outros sinais incluem taquicardia (presente em 50% dos doentes), disfunção renal persistente ou agravada entre as 48-72h apesar do tratamento instituído (por vezes com necessidade de diálise), insuficiência respiratória (55% dos doentes e desenvolve-se geralmente após quadro de hipotensão). Suplementação com oxigénio, intubação e ventilação mecânica são medidas necessárias em cerca de 90% dos doentes que desenvolvem este quadro.<sup>[1][17]</sup>

Analiticamente, evidencia-se o envolvimento renal com presença de hemoglobinúria e níveis de creatinina  $> 2.5x$  o normal, que geralmente precede a hipotensão.<sup>[17]</sup> É também frequente a hipoalbuminemia associada a hipocalcemia, azotemia e elevação da creatinina sérica (geralmente com boa correlação com o aparecimento de fascíte necrosante ou miosite).<sup>[3][5][17]</sup> Pode estar presente leucocitose com elevado número de neutrófilos imaturos, plaquetas normais ou trombocitose, hematócrito normal na admissão com queda abrupta nas primeiras 48h. Nos pacientes que sobrevivem, valores da creatinina sérica retornam aos valores basais entre 4-6 semanas.<sup>[17][1]</sup>

Nas doenças invasivas por SGA as hemoculturas são positivas em mais de metade dos casos, e as culturas dos locais de infeção positivas em 95%.<sup>[1][10][17]</sup>

Em casos de concomitante infeção dos tecidos moles, o estudo radiográfico pode demonstrar apenas edema no local da infeção.<sup>[3]</sup> Podem ser realizadas TC e RM para diagnóstico de infeções de tecidos moles necrotizantes, sendo a RM de difícil realização em doentes instáveis. Nestes, a ecografia pode ser útil para diferenciar celulite de fascíte necrotizante (Recomendação 2C).<sup>[20][19]</sup>

## Mortalidade

Tal como nas infeções invasivas por SGA, a mortalidade reportada relativa ao SCT nos adultos é cerca de 30% (44% num estudo europeu), apesar da terapêutica instituída.<sup>[10][9][16][17]</sup> Nas crianças aparenta ser inferior, um estudo apresentou um resultado de 18%.<sup>[7]</sup> A presença de hemoculturas positivas não altera a mortalidade.<sup>[10]</sup>

Morbilidade é também elevada, muitos doentes necessitam de procedimentos cirúrgicos invasivos, incluindo fasciotomia, desbridamento cirúrgico, laparotomia, amputação, entre outros.<sup>[9][17][6]</sup>

## Fatores de risco

A varicela é um dos principais fatores de risco importante para as infeções invasivas por SGA em crianças previamente saudáveis e consequentemente para o SCT.<sup>[4][9][19]</sup> Para além disso, crianças com doença invasiva por SGA e varicela recente apresentam mais frequentemente fascíte necrotizante.<sup>[9]</sup> Esta associação parece ser explicada pelo facto de a varicela lesar a integridade da pele e das mucosas, criando assim uma porta de entrada (geralmente uma vesícula) e também pela imunossupressão provocada pelo próprio vírus.<sup>[1]</sup>

Trauma, queimaduras ou cirurgia também são importantes fatores predisponentes. Cerca de 30 a 40% das infeções invasivas estão associadas a uma recente interrupção na pele devido a trauma *minor*.<sup>[1][4][17]</sup>

Os AINEs está associado ao desenvolvimento de SCT.<sup>[4]</sup> Adicionalmente, diminuem a atividade granulocítica e a produção de citocinas mascarando os sinais de progressão da doença como febre, dor e sinais inflamatórios locais, o que pode levar ao atraso no diagnóstico.<sup>[6][19]</sup> Os dados sugerem um aumento do risco de infeções bacterianas da pele após tratamento com AINEs, pelo que estes são contra-indicados no tratamento da varicela.<sup>[4][21]</sup>

Imunossupressão ou imunodeficiência, neoplasias malignas e idade inferior a um ano definidos como fatores importantes para o desenvolvimento da doença invasiva por SGA, não se apresentam como fatores de risco para o desenvolvimento de SCT.<sup>[1][4]</sup> A maior parte dos doentes com SCT não apresenta doenças subjacentes.<sup>[7][17]</sup> O que pode demonstrar um papel importante da imunocompetência para o desenvolvimento da patologia.<sup>[4]</sup>

Para além disso, foi postulado que a ausência de exposição prévia à bactéria predispõe indivíduos saudáveis a desenvolverem SCT, uma vez que não possuem anticorpos protetores.<sup>[1][15]</sup> As crianças geralmente apresentam um bom sistema auto-imune mas não apresentam contactos prévios com a bactéria, pelo que não possuem anticorpos, sendo assim um alvo para infeções mais graves.<sup>[8]</sup>

O contacto epidemiológico com pessoas infetadas pode estar associado a infeção secundária, apesar de estes casos serem incomuns.<sup>[3][19]</sup>

Um estudo demonstrou ainda que cerca de 46% das crianças não foi identificado nenhum fator de predisposição para o aparecimento de SCT. <sup>[4]</sup>

## Tratamento

Semelhante aos outros doentes com choque séptico e disfunção multiorgânica proveniente de outras etiologias, estes doentes beneficiam de terapêutica agressiva e multidisciplinar. Este inclui suporte hemodinâmico, início rápido de antibioticoterapia apropriada, e, muitas vezes, agentes inotrópicos, quando a ressuscitação com fluidos é insuficiente. <sup>[19][5][17]</sup>

Quando existe concomitante infeção da pele ou tecidos moles é fundamental um reconhecimento atempado da mesma, de forma a que seja realizado desbridamento cirúrgico ou drenagem do local. <sup>[19][20]</sup>

Em relação à antibioticoterapia instituída, o *Streptococcus pyogenes* continua a ser maioritariamente suscetível aos antibióticos b-lactâmicos, pelo que a penicilina se mantém o tratamento de escolha. No entanto, em infeções mais agressivas, nomeadamente fascíte necrosante, empiema e miosite, o tratamento com penicilina está associado a uma elevada mortalidade e morbilidade.<sup>[3][6]</sup> A diminuição da eficácia da penicilina geralmente deve-se a 3 mecanismos: produção de beta-lactamases, tolerância à penicilina e tamanho do inóculo. No caso das infeções por *Streptococcus pyogenes*, as duas primeiras variáveis não se verificam uma vez que este organismo não é produtor de beta-lactamases e não foi demonstrada tolerância à penicilina. Deste modo, foi feita a suposição de que o tamanho do inóculo seria o principal fator responsável pela diminuição da eficácia da penicilina nestes casos.<sup>[17]</sup> Vários estudos confirmaram esta hipótese. Em 1945, Kirby observou que a eficácia *in vitro* da penicilina diminuía com o aumento do tamanho do inóculo de *Streptococcus pyogenes*.<sup>[22]</sup> Estudos complementares demonstraram uma diminuição da eficácia da penicilina quando não era instituída terapêutica antibiótica atempadamente e uma infeção fulminante se desenvolvia rapidamente, atingindo um grande número de organismos no inóculo.<sup>[22]</sup> Eagle sugere e comprova que esta falha no mecanismo de ação da penicilina se deve ao estado estacionário, com baixo ritmo de replicação, que se verifica quando o inóculo é grande.<sup>[23]</sup> Recentemente foi demonstrado que um certo tipo de proteínas, localizadas na membrana citoplasmática da bactéria, às quais a penicilina estabelece uma ligação covalente (alvo

da terapêutica) não são expressas no estado estacionário, podendo esta perda proteínas ser responsável pelos efeitos observados. <sup>[3]</sup>

A clindamicina tem demonstrado uma maior eficácia no tratamento do SCT, por diversos motivos: a sua eficácia é independente do tamanho do inóculo ou estágio de crescimento bacteriano, tem um efeito mais duradouro que a penicilina, inibe a síntese de toxinas produzidas pela bactéria, facilita a fagocitose do *Streptococcus pyogenes* através da inibição da síntese da proteína M (interfere com a opsonização), e por fim recentemente foi demonstrado que diminui a ativação de citocinas, suprimindo a síntese de TNF-alfa. <sup>[24][3][17][22]</sup> Apesar de não se ter demonstrado efeito sinérgico entre o uso da clindamicina com a penicilina, o uso isolado da clindamicina não deve ser uma opção antes dos resultados da sensibilidade, uma vez que algumas estirpes de SGA apresentam resistência à clindamicina. <sup>[19][24]</sup>

O antibiótico deve ser mantido por no mínimo 10 a 14 dias, mas a duração do tratamento pode variar de acordo com a evolução clínica do paciente e a localização da infecção. Em casos de bacteriemia deve-se optar pelo mínimo de 14 dias. Deve também ser feita a toma de 14 dias após última cultura positiva obtida durante desbridamento cirúrgico, nos casos em que existe infecção dos tecidos moles. <sup>[5]</sup>

Uma vez que é impossível excluir com certeza uma infecção polimicrobiana, nos pacientes sem identificação de agente deve ser instituída uma terapêutica antibiótica de largo espectro, que cubra gram-negativos, gram-positivos e organismos anaeróbios, até que se obtenham os resultados das culturas (Recomendação 1C).<sup>[20]</sup> Geralmente incluem penicilina e cefalosporinas, clindamicina e aminoglicosídeos, em combinações adequadas às manifestações clínicas e características epidemiológicas de cada caso. <sup>[3]</sup> Segundo as Guidelines Americanas de infecções de pele e tecidos moles, se suspeita polimicrobiana adiciona-se ao tratamento preconizado vancomicina + piperacilina-tazobactam. <sup>[25]</sup>

Exploração cirúrgica agressiva e desbridamento cirúrgico são mandatários na infecção grave e rapidamente progressiva de tecidos moles por *Streptococcus pyogenes* (Recomendação 1C), nomeadamente fascíte necrotizante. <sup>[17][20]</sup> Deve ser feito numa fase inicial, uma vez que com o avançar da doença poderá ser impossível uma intervenção cirúrgica devido à extensão para áreas impossíveis de desbridar. <sup>[20]</sup>

A utilização de imunoglobulina endovenosa (IGIV) também pode ser considerada como adjuvante na terapêutica. <sup>[5][17][19][26]</sup> A IGIV contém anticorpos neutralizadores das

exotoxinas e dos fatores de virulência estreptocócicos, como TNF-alfa e IL6, sugerindo assim um aumento da imunidade passiva, possivelmente benéfico.<sup>[19][10]</sup> Através da sua ligação aos fatores de virulência e exotoxinas inibe a ativação das células T e, consequentemente, a produção de citocinas inflamatórias.<sup>[20][27]</sup> No entanto, um grande estudo realizado não demonstrou diferenças de prognóstico entre os pacientes com síndrome do choque tóxico estreptocócico que receberam e aqueles que não receberam IGIV. (Recomendação 2C)<sup>[27]</sup> Apesar disso, a maioria dos autores ainda defende seu uso nos casos refratários às medidas iniciais.<sup>[10]</sup>

Alguns estudos sugeriram um efeito benéfico no tratamento adjuvante com oxigénio hiperbárico, não estando ainda demonstrada a sua eficácia. No entanto a sua utilização pode ser ponderada se estiver disponível.<sup>[3][20][17][19]</sup>

Os corticosteroides diminuem os mediadores pró-inflamatórios e aumentam os anti-inflamatórios e a sua utilização na pediatria, em doentes com choque séptico, é ainda muito controversa. No entanto, atualmente não existe evidência de benefícios da utilização de corticoterapia em doentes com sépsis grave.<sup>[28]</sup>

## Profilaxia

*Streptococcus pyogenes* é um agente muito contagioso pelo que os contactos próximos de um doente com infeção grave provocada por este organismo têm uma elevada probabilidade de se colonizarem. O risco de a colonização evoluir para SCT é extremamente baixo, no entanto, muito superior ao da restante população (cerca de 200x).<sup>[13][26]</sup> Ainda não está recomendado o uso de quimioprofilaxia em contactos próximos a doentes com SCT.<sup>[19]</sup> No entanto, em indivíduos altamente suscetíveis (imunocomprometidos ou cirurgia recente) que apresentaram um contacto próximo com um paciente com SCT é razoável que façam uma toma profilática de penicilina.<sup>[13][26]</sup>

## Final

Neste estudo será feita a análise retrospectiva dos processos clínicos de dois doentes com choque tóxico estreptocócico, internados no Hospital Beatriz Ângelo, no último ano.

Embora se trate de uma complicação pouco frequente, o diagnóstico precoce e tratamento específico permitem uma abordagem com baixa mortalidade e morbidade. O objetivo do presente estudo é a revisão sobre o tema e a sua divulgação entre a classe médica.



---

## CASOS CLINICOS

---

### Caso 1

A.G.M., sexo feminino, com quatro anos de idade, filha de pais saudáveis e não consanguíneos, sem antecedentes familiares relevantes para o caso. Saudável até à data do internamento, com plano nacional de vacinação (PNV) atualizado e sem alergias medicamentosas conhecidas.

Aparentemente assintomática até quatro dias antes do internamento quando inicia quadro de lesões cutâneas vesiculares com atingimento da pele e mucosas, com posterior evolução de algumas lesões vesiculares para fase de crosta, sugestivas de varicela, acompanhadas de febre. Recorre no quarto dia de doença por agravamento da febre (temperatura máxima 40.4°C, difícil de ceder) associada a edema e eritema do ombro direito. Nega vômitos ou outras queixas.

Objetivamente, evidenciava-se febre, palidez cutânea, discreto aumento do tempo de reperfusão capilar, pressão arterial 94/52 mmHg (< percentil 5), frequência cardíaca 140 bpm, lesões com escasso conteúdo purulento no ombro com edema duro, tenso e quente, doloroso, associado a eritema com extensão à região cervical, escapular e ainda metade superior do braço, com limitação da mobilização ativa e passiva. Analiticamente apresentava leucocitose (22.720/mm<sup>3</sup>) e neutrofilia (91%), trombocitopenia (51.000/mm<sup>3</sup>), aumento da PCR (9.86mg/dL), ligeiro aumento dos tempos de coagulação e fibrinogénio aumentado. Ecografia do ombro revelou apenas edema difuso, sem alterações musculares ou articulares.

Perante a hipótese diagnóstica de celulite versus fascíte do ombro direito, em contexto de varicela, optou-se por internamento para antibioticoterapia endovenosa com flucloxacilina e clindamicina.

Por agravamento clínico nas primeiras 48h de internamento (hipotensão, taquicardia mantida e persistência da febre) e laboratorial (subida da PCR, aumento dos tempos de coagulação, manutenção da trombocitopenia e aumento ligeiro das transaminases) procedeu-se à instituição de fluidoterapia e substituição de flucloxacilina por vancomicina e iniciou-se imunoglobulina endovenosa, considerando-se como hipótese diagnóstica mais provável SCT. Esta hipótese foi confirmada pela presença de

*Streptococcus pyogenes* no exame bacteriológico do exsudado da celulite (colhido por zaragatoa).

No quinto dia de internamento, repetiu ecografia, compatível com agravamento e envolvimento articular, sendo submetida a drenagem cirúrgica.

A evolução clínica e laboratorial da doente foi favorável, mantendo-se apirética desde sexto dia de internamento, com drenagem espontânea do exsudado até ao 17º dia de internamento. A destacar a troca de vancomicina por amoxicilina + ácido clavulânico após 11 dias de toma da primeira por aparecimento de prurido e edema.

Teve alta após 24 dias de internamento, após cumprir 24 dias de clindamicina, 11 dias de amoxicilina e ácido clavulânico após 11 dias de vancomicina, com os diagnósticos de: varicela; síndrome do choque tóxico: celulite + fascíte ombro direito; Todas as hemoculturas realizadas foram negativas.

## Caso 2

A.B.C., sexo feminino, com 14 anos de idade, filha de pais saudáveis e não consanguíneos, sem antecedentes familiares relevantes para o caso. Saudável até à data do internamento, com PNV atualizado e sem alergias medicamentosas conhecidas.

Aparentemente assintomática até três dias antes do internamento quando inicia quadro de febre alta, com intervalos de 4 horas entre os picos febris, vômitos e sinais inflamatórios do punho direito com extensão ao antebraço, braço e ombro direito. Refere história de traumatismo *minor* na região palmar direita com lápis de carvão cerca de 15 dias antes. Nega outras queixas.

Objetivamente, evidenciava-se palidez cutânea, pressão arterial 93/36mmHg (< percentil 5), presença de flictena na região palmar direita com conteúdo purulento, eritema circular na face posterior do punho direito e edema duro da face antero-interna do braço direito, ombro direito e face anterior do tronco, muito doloroso ao toque, com sinais inflamatórios, mas sem coleções visíveis.

Analiticamente apresentava elevação dos parâmetros de infeção bacteriana leucócitos (10.300/mm<sup>3</sup>) com neutrofilia (95%) e aumento da PCR (29mg/dL). Ecografia dos tecidos moles evidenciou edema regional generalizado e gânglios axilares homolaterais

inespecíficos um pouco mais globosos que o habitual, sem sinais de abscessos ou coleções definidas. Radiografia do ombro sem alterações valorizáveis.

Perante a suspeita de celulite versus fascíte do ombro optou-se por internamento para antibioticoterapia endovenosa com flucloxacilina.

Nas primeiras 48 horas de internamento observou-se agravamento clínico e laboratorial com aumento das transaminases e agravamento da função renal (creatinina 1.9 mg/dL e ureia 98 mg/dL, sódio 128 mmol/L) com diminuição do débito urinário, motivo pelo qual inicia fluidoterapia e substitui flucloxacilina por clindamicina endovenosa.

No quarto dia de internamento, foi identificado *Streptococcus* grupo A através do teste rápido no pus da flictena na mão. Por manutenção da febre e resultado positivo no Strep test inicia penicilina sódica IV. Todas as hemoculturas realizadas foram negativas, assim como exame bacteriológico do líquido de drenagem e do exsudado profundo. Exame anatomopatológico de material recolhido: tecido de granulação rico em granulócitos, neutrófilos e macrófagos com detritos.

No sexto dia de internamento, repete eco renal que demonstra hiperecogenicidade cortical a favor de nefropatia médica, motivo pelo qual é suspensa a toma de clindamicina e penicilina e inicia meropenem. Por manutenção do quadro clínico, no 11º dia de internamento, volta a iniciar clindamicina e efetua TC tórax e ecografia das partes moles que se mantem sem coleções drenáveis. No entanto, no 13º dia foi ao bloco operatório para limpeza da zona infetada. Repetiu drenagem cirúrgica no 33º dia e 45º dia de internamento. Durante o internamento a doente manteve-se hemodinamicamente estável, porém sofreu períodos de agravamento da febre acompanhada de subida dos parâmetros de infeção, com coleções purulentas ao nível da região peitoral. A destacar ainda a realização de 20 sessões de medicina hiperbárica.

Teve alta após 56 dias de internamento, após cumprir 2 dias de flucloxacilina, que substituiu por clindamicina que fez (4+51 dias), 2 dias de penicilina, 50 dias de meropenem e 21 dias vancomicina com os diagnósticos de síndrome do choque tóxico estreptocócico e miosite.

---

## DISCUSSÃO

---

Os casos clínicos apresentados revestem-se de particular interesse uma vez que representam o quadro clínico do SCT e o percurso até à obtenção do seu diagnóstico e terapêutica.

Epidemiologicamente, os casos enquadram-se na característica esperada para a idade (superior a um ano de idade), sendo ambos raça caucasiana e do sexo feminino.

Nenhum dos casos apresentavam contactos epidemiológicos relevantes ou história de intervenções cirúrgicas ou internamentos prévios, demonstrando que o SCT é maioritariamente uma doença não hospitalar. Ocorre principalmente de forma esporádica na comunidade, estando apenas 9% associado a intervenções cirúrgicas. <sup>[19][4]</sup>

Recorrendo aos critérios de diagnóstico apresentados pela American Academy of Pediatrics, ambos os casos preenchem critérios IB (isolamento de *Streptococcus pyogenes* de um local não estéril, sendo que no Caso 1 foi isolado do exsudado de lesão cutânea e no Caso 2 foi isolado do exsudado da flictena da mão), assim como o critério IIA (no caso 1, menina com 4 anos com TAS 94/52mmHg – inferior ao percentil 5 (101/93mmHg), no caso 2, adolescente com 14 anos com TAS 93/36mmHg – também claramente inferior ao percentil 5 (106) e IIB (caso 1 observou-se coagulopatia (plaquetas 51.000mm<sup>3</sup>), envolvimento hepático (aumento das transaminases três vezes o valor normal) e necrose das partes moles; o caso 2 apresentou insuficiência renal, disfunção hepática e necrose das partes moles. Com base nestes critérios, ambos os casos podem ser definidos como prováveis SCT. Em nenhum dos casos foi isolado o SGA de um local estéril (hemoculturas negativas em ambos), pelo que nenhum dos casos se pode definir como caso confirmado de SCT. No decorrer do internamento verificaram-se as complicações expectáveis e o preenchimento de mais critérios com o agravamento clínico das doentes, nomeadamente necrose das partes moles.

Relativamente à porta de entrada, no primeiro caso não foi possível identificar a mesma, tendo-se assumido como porta de entrada uma lesão da varicela. Pelo contrário, no segundo caso identificou-se uma lesão de trauma *minor*, que por ter provocado uma perda da integridade física cutânea, permitiu a entrada do *Streptococcus pyogenes*.

Em relação às manifestações apresentadas, foi possível observar infecção grave dos tecidos moles nos dois casos clínicos, sendo um deles compatível com fascíte necrotizante. Com base na bibliografia, em cerca de 50% dos casos de SCT existe fascíte necrotizante e, por outro lado, a presença de SCT na fascíte é praticamente uma constante.<sup>[29]</sup> Nos dois casos clínicos foi possível observar a rapidez da evolução do quadro clínico com febre alta persistente, sinais inflamatórios dos tecidos moles de limites mal definidos, com predomínio ao nível dos membros superiores (braço e ombro) e marcada hipersensibilidade cutânea. Em nenhum dos casos foi possível a obtenção do isolamento de SGA de um local estéril (hemoculturas negativas). É característico da doente o agravamento clínico local, sistêmico e da componente hiperálgica, apesar da antibioticoterapia dirigida. A hipocalcemia deve ser valorizada, uma vez que sugere o envolvimento dos tecidos gordos. Em ambos os casos não se verificou indicação para desbridamento ou abordagem cirúrgica no momento da admissão pelo que esta foi protelada e realizada apenas vários dias após o início do quadro clínico.

Os principais diagnósticos diferenciais colocados foram infecções dos tecidos moles, nomeadamente celulite/abcesso ou fascíte.

Com base na observação destes casos clínicos verifica-se que a grande dificuldade na abordagem da patologia consiste na valorização da componente cutânea e no diagnóstico diferencial com celulite. A alteração cutânea e dos tecidos moles é muitas vezes subapreciada, levando a um diagnóstico tardio. A intensidade da dor desproporcional à observação e de início súbito, as posições antiálgicas e o aspeto das lesões (mal delimitadas, com base necrótica, com flictenas ou vesículas exsudativas) devem sugerir um envolvimento em profundidade, a favor do diagnóstico desta etiologia.<sup>[17]</sup>

Independentemente da terapêutica antibiótica e de um suporte hemodinâmico intensivo é imprescindível a abordagem cirúrgica nas infecções invasivas de tecidos moles. Nestes casos, o desbridamento cirúrgico foi bastante protelado, uma vez que imagiologicamente não se detetavam coleções valorizáveis ou passíveis de drenagem. Segundo a bibliografia, o desbridamento cirúrgico pode ser protelado em caso de instabilidade hemodinâmica ou extensão da infecção a locais de difícil acesso, nomeadamente cabeça e pescoço, tórax e abdómen.<sup>[6]</sup> Em relação à antibioticoterapia instituída fundamental assenta na antibioticoterapia, inicialmente de largo espectro e à posteriori dirigida ao agente.<sup>[20]</sup> A utilização de IGIV pode trazer benefícios adicionais, tal como a terapia com oxigénio hiperbárico.<sup>[27][20]</sup> Mais estudos em população pediátrica serão necessários para suportar

o uso do oxigénio hiperbárico e de IGIV, para definir a duração e dosagem da terapêutica adjuvante, bem como os efeitos dos agentes imunossupressores.

---

## CONCLUSÃO

---

O SCT caracteriza-se pela sua rápida evolução e mortalidade elevada, o que enfatiza a necessidade de um diagnóstico precoce e instituição terapêutica rápida. Deve ser um diagnóstico presente na Pediatria, em particular em crianças imunocompetentes e sem contactos epidemiológicos valorizáveis que desenvolvem um quadro sistémico acompanhado de infeção grave de tecidos moles. Um quadro de febre e início súbito de dor grave associado a uma infeção de tecidos moles deve fazer pensar no diagnóstico de SCT.<sup>[5]</sup>

A abordagem deve ter em conta a evolução temporal, as manifestações clínicas e o agravamento sistémico, assim como a identificação precoce de fascíte para posterior desbridamento ou drenagem cirúrgica. Nem sempre é obtido o isolamento do agente, no entanto este deve ser procurado em locais estéreis, nomeadamente hemocultura seriadas, e não-estéreis, por exemplo no pus das lesões cutâneas.

A dúvida que se mantém após uma revisão sobre o tema e discussão dos casos clínicos é a razão pela qual alguns indivíduos desenvolverem doença grave e invasiva, como o síndrome do choque tóxico, enquanto outros apresentam colonização sem doença. Esta diversidade de manifestações ou *outcomes* clínicos que podem resultar após a colonização humana pela bactéria, são possivelmente o resultado de interações complexas entre o hospedeiro e o agente bacteriano. Recentemente foi demonstrada evidência de que os fatores de virulência do SGA possam estar localizados num locus específico do genoma e que a sua expressão possa ser regulada por sequências de DNA *upstream*. Fatores que afetem esta sequência reguladora podem aumentar ou diminuir acentuadamente a expressão da virulência do SGA. A interação entre esses fatores de virulência microbiana e um hospedeiro imune ou não imune determina a epidemiologia, a gravidade do quadro clínico e a sua evolução.<sup>[8]</sup> Uma vez que a transmissão horizontal do *Streptococcus pyogenes* está bem documentada, uma explicação para a ausência de uma alta taxa de infeções graves como o SCT é a imunidade significativa da população contra um ou mais dos fatores de virulência responsáveis pelo SCT estreptocócico.<sup>[17]</sup> Neste contexto, estudos sobre a proteína M e os seus serotipos têm sido desenvolvidos de modo a tentar que se induza memória imunológica, que poderá ser útil para o potencial efeito de uma vacina.<sup>[4]</sup>

Deveria ser ponderada a vacinação contra a varicela para prevenção de SCT. Diversos estudos estimaram que a vacina preveniria pelo menos 10% de todas as infeções provocadas por SGA, incluindo FN e SCT.<sup>[9]</sup> Segundo Laupland, a vacinação contra a varicela poderia prevenir mais de 15% de todas as doenças invasivas provocadas por SGA.<sup>[9]</sup> Nos EUA a vacina foi introduzida em 1995 e recomendada a nível nacional. Desde a sua implementação tem-se assistido a uma redução na incidência e complicações da varicela. Em Portugal a vacina foi introduzida em 2004, não estando incluída no Plano Nacional de Vacinação, mas estando disponível para prescrição médica. É recomendada apenas a adolescentes sem história prévia de varicela e crianças que contactem habitualmente com doentes imunodeprimidos.<sup>[30]</sup> A OMS e o CDC assumem com particular importância a necessidade de se assegurar uma cobertura vacinal superior a 80% nas populações onde a vacina é introduzida. Caso contrário corre-se o risco de aumentar a população suscetível, o que levaria ao aumento da morbilidade global, apesar dos benefícios adquiridos com a vacinação na infância.<sup>[31]</sup>

Uma vez que não se trata de uma doença de declaração obrigatória, é difícil determinar a incidência e prevalência do SCT em Portugal. Seria interessante elaborar um estudo epidemiológico em Portugal para identificar a faixa etária e co-morbididades da população mais afetada e a variação da infeção ao longo do ano, de modo a proteger a população mais suscetível e prevenir novas infeções por *Streptococcus pyogenes* e as suas consequências.



---

## AGRADECIMENTOS

---

Em primeiro lugar, um enorme obrigado aos meus pais pelos valores e amor incondicional que me transmitiram. Obrigada por me ampararem todas as quedas e mesmo assim deixarem-me voar.

A toda a minha família restante família, que acompanhou o meu percurso com carinho e dedicação, que sofreu as minhas ausências e mesmo assim me deu forças para continuar.

Ao Xavier, por acreditar em mim quando eu não acreditava, por me dar a confiança que precisava e por estar comigo, sempre.

Aos amigos, que tornaram os momentos difíceis em momentos agradáveis. Que encheram um percurso académico de memórias inesquecíveis.

Ao Drº Rodrigo Sousa, meu orientador, pelo apoio imprescindível e disponibilidade total durante este percurso.

E por fim, a todos os médicos e restantes profissionais de saúde com quem tive o enorme privilégio de aprender, que me transmitiram conhecimento, prática e valores, que me mostraram como é bonita a Medicina. A todos os que, de alguma forma, se envolveram nesta minha caminhada e deram o seu contributo pessoal à minha formação, como profissional e como ser humano.

Muito obrigada a todos.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Stevens, D.L. (1992) Invasive Group A Streptococcus Infections. **14**, 2–11.
2. The Working Group on Severe Streptococcal (1993) Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Jama*, **269**, 390–391.
3. Bisno, A.L. and Stevens, D.L. (1996) Streptococcal Infections of Skin and Soft Tissues. *The New England journal of medicine*, **334**, 240–245.
4. Lamagni, T.L., Neal, S., Keshishian, C., Alhaddad, N., George, R., Duckworth, G., et al. (2008) Severe Streptococcus Pyogenes Infections, United Kingdom, 2003-2004. *Emerging Infectious Diseases*, **14**, 201–209.
5. Langlois, D.M. and Andreae, M. (2011) Group A Streptococcal Infections. *Pediatrics in Review*, **32**, 423–430.  
<http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.32-10-423>.
6. Stevens, D.L., Tanner, M.H., Winship, J., Swarts, R., Ries, K., Schlievert, P., et al. (1989) Severe Group Streptococcal Infections Associated With A Toxic Shock-Like Syndrome And Scarlet Fever Toxin A. *The New England Journal of Medicine*, **321**, 1–7.
7. Hoge, C.W., Schwartz, B., Talkington, D.F., Breiman, R.F., MacNeill, E.M. and Englander, S.J. (1993) The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. A retrospective population-based study. *Jama*, **269**, 384–389.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8418346](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8418346).
8. Holm, S. (1996) Invasive Group A Streptococcal Infections. *The New England Journal of Medicine*, 1996.
9. Laupland, K.B., Davies, H.D., Low, D.E., Schwartz, B., Green, K. and McGeer, A. (2000) Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics*, **105**, E60–E60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799624>.

10. Lappin, E. and Ferguson, A.J. (2009) Gram-positive toxic shock syndromes. *The Lancet Infectious Diseases*, **9**, 281–290. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70066-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70066-0).
11. Prevention, C. for D.C. and (2017) Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2015. 2017. [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_13/sr13\\_168.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_168.pdf).
12. Lamagni, T.L., Darenberg, J., Luca-Harari, B., Siljander, T., Efstratiou, A., Henriques-Normark, B., et al. (2008) Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *Journal of Clinical Microbiology*, **46**, 2359–2367.
13. Davies, Dele H McGeer, Allison Schwartz, Benjamin Green, Karen Cann, Darlene Simor, Andrew E Low, D.E. (1996) Invasive group A Streptococcal infections in Ontario, Canada. *The New England Journal of Medicine*, 1996.
14. Sendi, P., Abd, M., Brandt, C.M. and Spellerberg, B. (2017) Group B Streptococcal Toxic Shock Syndrome and covR/S Mutations Revisited. *Emerging Infectious Diseases*, **23**, 150–152.
15. Manders, S. (1998) Continuing medical education. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **39**, 383-.
16. Proft, T., Sriskandan, S., Yang, L. and Fraser, J.D. (2003) Superantigens and streptococcal toxic shock syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, **9**, 1211–1218.
17. Stevens, D.L. (1995) Streptococcal toxic-shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerging Infectious Diseases*, **1**, 69–78.
18. Lancefield, R.C. (1962) Current Knowledge of Type-Specific M Antigens of Group A Streptococci. *The Journal of Immunology*, **89**, 307–312.
19. Diseases, C. on I. (1998) Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *American Academy of Pediatrics*, **101**, 136–140.
20. Sartelli, M., Malangoni, M.A., May, A.K., Viale, P., Kao, L.S., Catena, F., et al. (2014) World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World Journal of Emergency Surgery*, **9**, 1–18.

21. Pergam, S., Jain, R. and Wald, A. (2017) Acute varicella-zoster. *BMJ Best Practice*, 2017.
22. Stevens, D.L., Yan, S. and Bryant, A.E. (1993) Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. *The Journal of Infectious Diseases*, **167**, 1401–1405.
23. Eagle, H. (1952) Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin. I. Group A streptococcal infection in mice. *The American journal of medicine*, **13**, 389–399.
24. Russell, N.E. and Pachorek, R.E. (2000) Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Annals of Pharmacotherapy*, **34**, 936–939.
25. Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F., Dellinger, E.P., Goldstein, E.J.C., Gorbach, S.L., et al. (2014) Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **59**, e10–e52.
26. Allen, U. and Moore, D. (2010) Invasive group A streptococcal disease: Management and chemoprophylaxis. *Paediatrics & child health*, **15**, 295–302.  
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=21532795&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/15D1B570-1AB0-41C7-BC45-2AC5AA0CC735>.
27. Shah, S.S., Hall, M., Srivastava, R., Subramony, A. and Levin, J.E. (2009) Intravenous Immunoglobulin in Children with Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, **49**, 1369–1376.  
<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/606048>.
28. Zimmerman, J.J. (2017) Adjunctive Steroid Therapy for Treatment of Pediatric Septic Shock. *Pediatric Clinics of North America*, **64**, 1133–1146.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.010>.
29. E Golçalves, F Frutado, J estrada, Mº Carmo Vale, M Pinto, M Santos Moura, G. and Vasconcelos, C. (2001) Fásceíte Necrosante Pós varicela. **14**, 367–370.

30. Comissão da Vacinas SIP-SPP (2015) Recomendações sobre vacinas extra programa nacional de vacinação.  
[http://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao\\_de\\_Vacinas/Recomendacoes\\_sobre\\_vacinas\\_extra\\_PNV\\_2015-2016.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao_de_Vacinas/Recomendacoes_sobre_vacinas_extra_PNV_2015-2016.pdf).
31. Sociedade de Infecçiology Pediátrica and Sociedade Portuguesa de Pediatria (2009) Recomendações para a vacinação contra a varicela. *Acta Pediátrica Portuguesa*, **40**, 185–188.